



Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Colon Cancer

Version 1.2015

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients

NCCN 结肠癌指南 (2015 上篇)



一、重要的更新内容

- 1、检测 RAS 基因状态，包括 KRAS 外显子 2 和非外显子 2 以及 NRAS，还需检测 BRAF 基因状态，不论是否有 RAS 突变。
- 2、FOLFOX+Cetuximab 作为治疗选择时需注意如下注释：对潜在可切除肝转移疾病的治疗数据仍有争议。
- 3、对可切除的转移性疾病，围手术期总的治疗时间不超过 6 个月。



二、概述

美国的结直肠癌诊断位列第四，癌症导致死亡位列第二，数据显示发病率和死亡率呈下降趋势。发病率与死亡率的改善是癌症预防、早期诊断、更好治疗决定的。临床医生在使用指南时要明确以下几点：1、指南中分期按 TNM 分期；2、除非有特别标注，所有推荐级别均为 2A。



三、风险评估

大约 20% 的结肠癌有家族聚集性，新诊断结直肠癌腺癌或腺瘤病人的一级亲属患结直肠癌风险增高。结直肠癌遗传易感性包括：明确定义的遗传综合征如林奇综合征和家族性腺瘤样息肉增生。推荐所有结肠癌病人要询问家族史及风险评估。

1、林奇综合征是最常见的遗传性结肠癌易感综合征，占有结直肠癌 2%-4%。由 DNA 错配修复基因 (MMR) 突变所致，包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2。目前检测林奇综合征的方法有免疫组化分析 MMR 蛋白表达和分析

微卫星不稳定性 (MSI)。若免疫组化 MLH1 蛋白缺失, 还需检测 BRAF 突变, 后者可致 MLH1 启动子甲基化影响蛋白表达。

NCCN 支持对所有小于 70 岁病人或是大于 70 岁、满足 Bethesda 指南的病人进行 MMR 检测。另外对 II 期病人也要进行检查。

2、结直肠癌的其它风险因素

炎症性肠病患者结直肠癌风险增加, 其它可能风险因素包括吸烟、红肉和加工肉类的食用、饮酒、糖尿病、体力活动少、代谢综合征、肥胖或高 BMI。吸烟、代谢综合征、肥胖或红肉和加工肉类的食用可能与预后差相关, 结直肠癌家族史则预后相对好, 数据尚有争论。



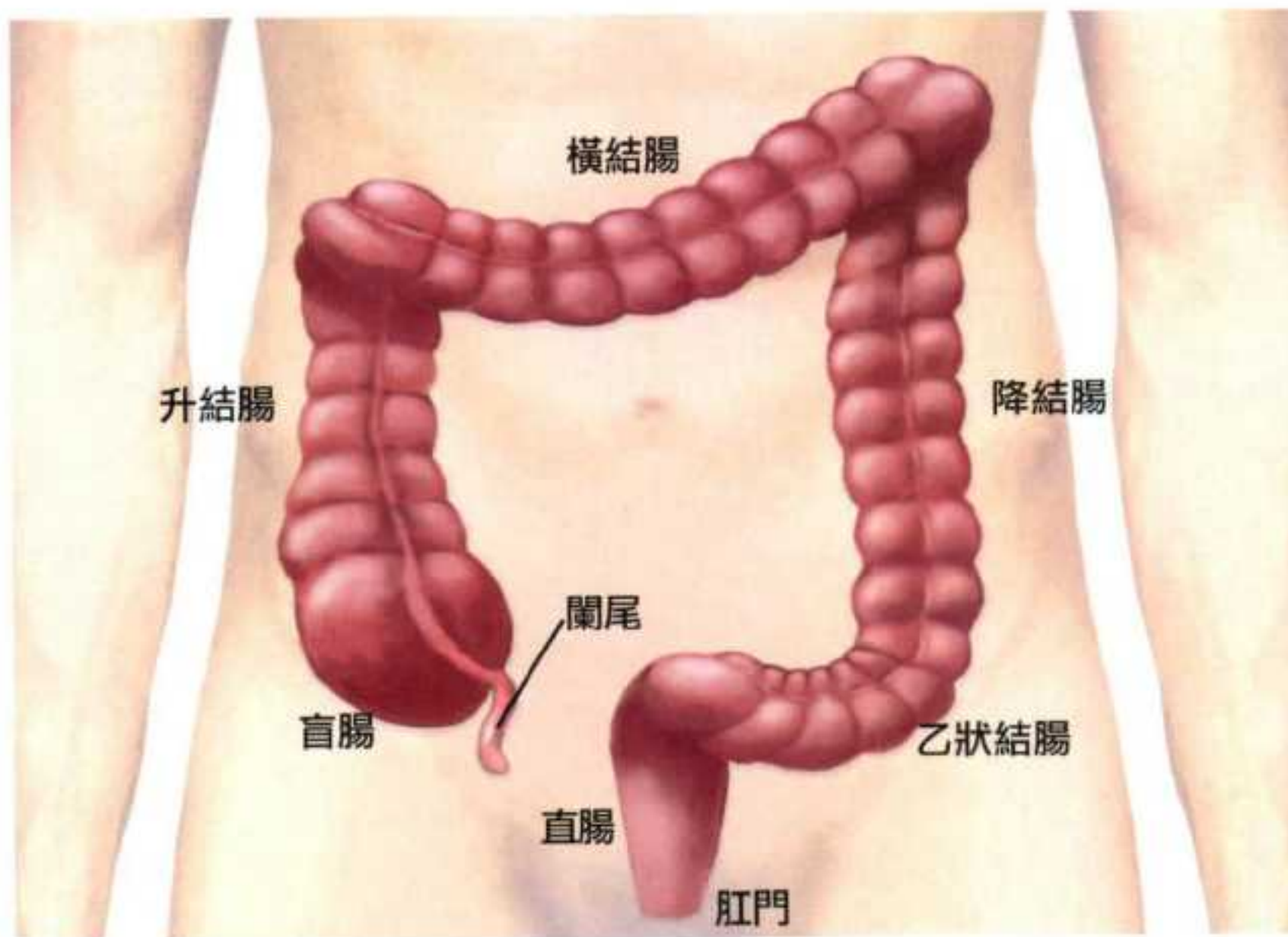
四、分期

第七版 AJCC 分期手册对结肠癌分期作了部分调整。II 期疾病根据 T3 还是 T4, 及 T4 侵犯程度分为 IIA 和 IIB、IIC。N1 和 N2 也进一步细分, 反应受累淋巴结数量对预后的影响。浆膜下层、肠系膜、非腹膜的结肠周围或直肠周围组织肿瘤沉积定义为 N1c。根据远处转移只局限于 1 个还是多个组织或器官, 细分为 M1a 和 M1b。



五、病理学

病理报告中应包括如下内容: 癌症分级、穿透深度、向邻近器官延伸程度、区域淋巴结数量、阳性



淋巴结数量、是否存在远处转移、远近端切缘及环周切缘情况、是否有淋巴血管侵犯、神经周围侵袭、结外肿瘤沉积。TNM 分期中采用的“p”和“yp”分指病理分期、新辅助治疗和手术后的病理分期。

1、边缘

直肠癌中环周切缘(CRM)是肿瘤浸润最深处、与肿瘤最近的外膜软组织, 钝性或锐性分离后腹膜面产生。横结肠是全部由腹膜包绕的结肠, 肠系膜切除边缘就是 CRM。第七版 AJCC 中建议外科医生应对切除完整性进行评估, R0 是肿瘤完全切除, 边缘阴性; R1 是肿瘤切除不完全, 边缘有镜下阳性; R2 是不完全切除, 边缘有肉眼阳性。

2、淋巴结

NCCN 委员会推荐至少要检测 12 个淋巴结, 对于 T4 损害检测更多的淋巴结会更合理。对诊断 N0, 但检测淋巴结数小于 12 个者认为是高危因素。

3、结外肿瘤沉积

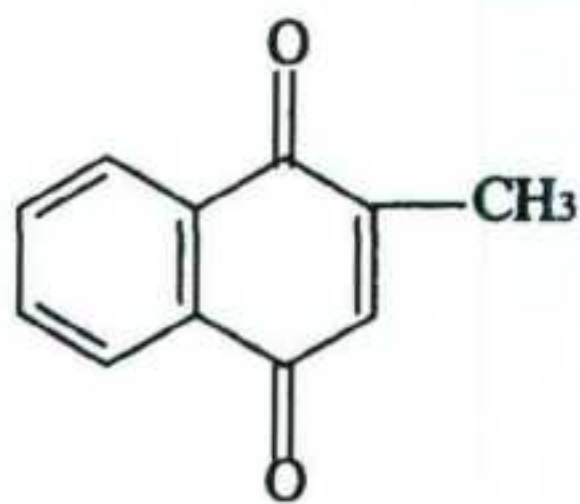
也称作肿瘤周围沉积或卫星结节, 是肿瘤结直肠周围脂肪组织中肿瘤的分散沉积, 不计入受累淋巴结总数中, 沉积位置应属于原发肿瘤的淋巴引流区域。大多数沉积认为来自淋巴血管侵犯或是神经周围侵犯。结外沉积数目应录入病理报告, 对 DFS 和 OS 有影响。

4、神经周围侵犯

神经周围侵犯与预后差相关, 是全身复发的高危因素。



六、维生素 D 在结直肠癌中的作用



有研究显示维生素 D 缺乏可能增加结直肠癌发生率，补充维生素 D 能降低结直肠癌风险。目前尚无研究检测补充维生素 D 是否能改善病人结果。由于尚缺乏高水平证据，委员会不推荐常规检测维生素 D 水平，也不推荐结直肠癌病人补充维生素 D。



七、小肠和阑尾腺癌

由于小肠和阑尾腺癌极罕见，目前尚无专有 NCCN 指南。局部小肠腺癌可行手术切除，但局部和远处复发常见、恰当的围手术期治疗不明确。进展期小肠腺癌数据有限，可尝试 CapeOX 和 FOLFOX 治疗。

阑尾腺癌数据也很少，多数病人接受去块手术结合全身和腹腔内治疗。有研究显示进展期病人接受联合化疗的反应率与进展期结直肠癌病人相似，含有氟脲嘧啶的方案最常采用。委员会推荐小肠和阑尾的腺癌全身化疗参考结肠癌方案进行。



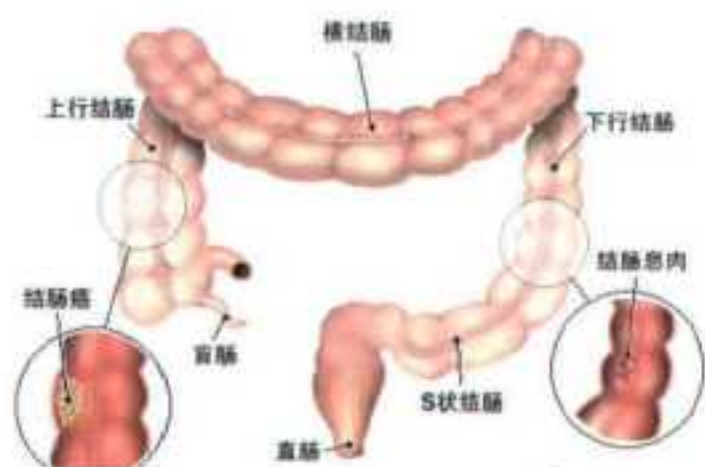
八、非转移性疾病的临床表现和治疗

1、恶性息肉的诊治

恶性息肉定义为癌症侵犯粘膜下层，息肉若是没有侵袭粘膜下层的原位癌不会出现区域淋巴结转移。内镜切除腺瘤性息肉或腺瘤后是否需要进一步手术切除，需要对病理学结果评估并咨询病人。

不论是有蒂还是无蒂息肉（腺瘤）内发现有侵袭性癌，如果切除完全，组织学特征良好，则无需再行手术。组织学特征良好包括 1 或 2 级、没有血管淋巴侵犯、切缘阴性。对完全切除、单个无蒂息肉、组织学特征良好、切缘阴性者也可行结肠切除，因为无蒂息肉负性结果的发生率明显增高，包括复发、死亡率和血行转移。

如果标本破碎、边缘无法评估，或是标本组织学特征不良，推荐结肠切除、淋巴结整块切除，也可选用腹腔镜切除。不良组织学特征包括 3 或 4 级、血管淋巴侵犯、阳性切缘。阳性切缘可以定义为横切缘的 1-2 毫米内存在肿瘤，或是热消融横断面内有肿瘤细胞。



所有切除息肉的病人应当进行全结肠镜检查以排除其它息肉，并进行内镜随访。I 期病人不推荐化疗。

2、侵袭性非转移性结肠癌的诊治

对侵袭性结肠癌适合切除病人需仔细分期，包括病理评估、全结肠镜检、血常规、生化、CEA 以及胸腹及盆腔的基线增 CT。如果 CT 仍不能充分评估则考虑 MRI 增强。PET/CT 并非常规基线检查，但如果 CT 或 MRI 显示可疑异常又不能确定时可以考虑，尤其当结论可能会改变治疗策略时。小于 1 厘米损害不建议 PET/CT 检查。

如果是可切除的结肠癌产生了完全性肠梗阻，应行结肠切除并整块切除区域淋巴结，如果需要转流者可于转流或支架后再行结肠切除。支架通常用于远端损害，支架可以去除近端结肠压力利于择期结肠切除术吻合治疗。如果结肠癌局部不可切除或病人不能耐受手术，则推荐化疗，争取转化为可切除状态。

(1) 手术治疗

对可切除的非转移结肠癌，优选手术治疗是结肠切除及整块切除区域淋巴结。结肠切除的程序需根据肿瘤位置、切除肠和动脉弓包含的区域淋巴结。其它淋巴结如供养肿瘤的静脉起始部淋巴结和切除范围外可疑淋巴结也应当尽可能切除并活检。手术应尽量按治愈目的进行，阳性淋巴结未切除者为 R2 切除。

(2) 腹腔镜结肠切除

委员会推荐腹腔镜结肠切除只有在经验丰富的医生操作下可行，全腹探查是手术的一部分。不推荐用于梗阻、穿孔或肿瘤明确侵犯周围结构者。对腹部粘连高危病人不建议腹腔镜手术，如果术中发现粘连应转为开腹手术。

3、可切除结肠癌的辅助化疗

(1) 辅助化疗获益良多，化疗选择主要依据疾病分期：

① I 期病人不需要任何辅助治疗

② 低危 II 期病人可入组临床试验，或是观察，或是考虑卡培他滨或 5-FU/LV 治疗。不推荐 FOLFOX 治疗没有高危因素的 II 期病人。

③ 高危 II 期病人，包括 T4、分化差（除外 MSI-H）、淋巴血管侵犯、神经周围侵犯、肠梗阻、穿孔或穿孔位置距肿瘤很近、不确定或阳性切缘，或淋巴结不足 12 个，都要考虑辅助化疗，方案包括 5-FU/LV、卡培他滨、FOLFOX、CapeOX 或 FLOX。不行化疗只进行观察也可考虑。

④ III 期病人推荐术后 6 个月的辅助化疗，化疗方案包括 FOLFOX（优选）、CapeOX（优选）、FLOX、5-FU/LV 和卡培他滨用于不适合奥沙利铂治疗的病人。委员会不推荐使用贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗和依立替康用于非转移疾病的辅助治疗。

⑤ II 期病人伴有 MSI-H 时预后好，不会从 5-FU 辅助治疗中获益，



委员会推荐 II 期病人应行 MMR 检查，分化差的病理类型如果伴有 MSI-H 则不认为是高危因素。

(2) 多基因分析

目前有多种多基因分析方法有望提供预后和预测信息以助于决定 II 或 III 期病人是否行辅助化疗。Oncotype DX 对 7 个具有复发风险的基因和 5 个参考基因检查，将病人分为低、中或高复发风险。试验显示对 II 或 III 期病人的复发、OS、DFS 的确有意义，但不能预测辅助化疗是否获益。

ColoPrint 对 18 个基因检测将预后分为低和高风险，由 ColoPrint 确认的复发风险独立于其它危险因素如 T 分期、穿孔、淋巴结数量、肿瘤分级等。ColDx 用于检测 II 期结肠癌高复发风险，由 ColDx 确认的复发风险独立于其它危险因素。

虽然上述检查可以获得更多复发风险的评估，但委员会质疑其价值，而且没有证据能预测化疗潜在获益，所以目前不推荐多基因检查决定是否行辅助化疗。

(3) 老年病人的辅助化疗

随着病人年龄的增长辅助化疗的使用下降，关于老龄病人化疗安全性和有效性的问题很难回答。人群研究显示老年病人可以从辅助治疗中获益，有研究显示 5-FU/LV 辅助治疗对老龄和年轻人的获益和毒性相似。委员会警告 70 岁以上 II 期和 III 期病人，5-FU/LV 中加入奥沙利铂的治疗获益尚未证实。

(4) 辅助治疗的时间

有研究显示化疗每延迟四周，OS 会减少 14%，因此辅助化疗应当在病人可承受情况下尽早开始。

(5) 辅助性放化疗

放疗与含 5-FU 化疗共同施行只用于高度选择病人，如 T4 肿瘤穿透至固定结构或复发。放疗区域包括瘤床，术中放疗适合需要增量放疗病人，若不能术中放疗可利用外照射增量 10-20Gy，或采用近距离照射。术前联合 5-FU 放疗有助于可切除性，应采用共聚焦放疗。调强放疗能减少对正常组织毒性，应在特殊情况下应用如复发病病人再放疗。（未完待续）